

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**EPİTELYAL OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN
KEMOTERAPİNİN TÜMÖR YAYILIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. HASAN HÜSEYİN UÇKAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2017

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**EPİTELYAL OVER KANSERİNDE NEOADJUVAN
KEMOTERAPİNİN TÜMÖR YAYILIMI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. HASAN HÜSEYİN UÇKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. KUNTER YÜCE

ANKARA 2017

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında tüm ilgi ve sabrıyla yanımda olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kunter Yüce'ye, tezin fikir aşamasından hastaların toplanmasına, verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Mehmet Coşkun Salman'a teşekkür ederim.

Asistanlık dönemi eğitimimize katkılarını esirgemeyen tecrübelerini bizlere aktaran başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Serdar Günalp olmak üzere tüm hocalarıma, tecrübelerini bize aktarmakla kalmayıp zorda kaldığımız anlarda yardımlarını esirgemeyen başta Uz. Dr. Gökhan Boyraz olmak üzere tüm uzman doktorlarımıza teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürecim boyunca iyi, kötü günlerde, zorlu nöbetlerde birlikte çalıştığımız tüm asistan, hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi almak için bu bölümü seçmemde etkili olan, sonrasında karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, sevgisi ve desteği ile bana güç veren sevgili eşim Cansu'ya da bu süreçte göstermiş olduğu anlayış ve destek için ayrıca minnettarım.

Dr. Hasan Hüseyin UÇKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Over Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.2 Over Kanseri Risk Faktörleri.....	3
2.2.1 Yaş.....	4
2.2.2 Erken Menarş Geç Menopoz.....	4
2.2.3 Nulliparite.....	4
2.2.4 İnfertilite.....	5
2.2.5 Endometriozis.....	5
2.2.6 Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler.....	5
2.2.7 Talk Pudrası Kullanımı.....	6
2.3 Koruyucu Faktörler.....	6
2.3.1 Oral Kontraseptif Kullanımı.....	6
2.3.2 Multiparite.....	6
2.3.3 Salpingo-ooforektomi.....	6
2.3.4 Tüp Ligasyonu.....	7
2.3.5 Emzirme.....	7

2.4 Over Kanseri Patogenezi.....	7
2.4.1 Seröz Over Kanseri Patogenezi.....	8
2.4.2 Endometroid Over Kanseri Patogenezi.....	10
2.5 Over Kanserinde Klinik ve Tarama.....	10
2.6 Over Kanserinde Tanı.....	13
2.6.1 Fizik Muayene.....	13
2.6.2 Laboratuvar Bulguları.....	13
2.6.3 Görüntüleme.....	14
2.6.4 Parasentez.....	14
2.7 Over Kanserinde Patoloji.....	15
2.7.1 Histolojik Tipleri.....	15
2.7.2 Yayılım.....	16
2.7.2.1 Tümör Yayılımı Ve İmmünoloji.....	16
2.8 Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler.....	18
2.8.1 Patolojik Faktörler.....	18
2.8.2 Biyolojik Faktörler.....	18
2.8.3 Klinik Faktörler.....	18
2.9 Epitelyal Over Kanserinde Evreleme.....	19
2.10 Epitelyal Over Kanserinde Tedavi.....	21
2.10.1 Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi.....	22
2.10.2 İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma Ve Olmama	
Kriterleri.....	27
3.2. Kliniko-Patolojik Veriler.....	27

3.3. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1 Demografik Bulgular.....	29
4.2 Patolojik Bulgular.....	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	38
7. KISITLILIKLAR.....	39
8.KAYNAKÇA.....	40
EKLER.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
Ark	: Arkadaşları
BRCA 1/2	: Breast Cancer Susceptibility Gene 1/2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser Antijen- 125
CD 4/8	: Cluster of Differentiation 4/8
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE4	: Human Epydidimis Factor 4
HPV	: Human Papilloma Virus
IL	: Interleukine
IP	: Intraperitoneal
IV	: Intravenous
Max	: Maksimum
MHC	: Majör Histocompatibility Complex
Min	: Minimum
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NACT	: Neoadjuvant Chemotherapy
OR	: Odds Ratio
Ort	: Ortalama
p	: P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PET	: Positron Emission Tomography
p53	: Tümör Protein 53
RMI	: Risk of Malignancy Index
ROMA	: Risk of Malignancy Algorithm
SS	: Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
STIC	: Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
TAH	: Total Abdominal Histerektomi

BSO	: Bilateral Salpingo-ooforektomi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması.....	15
Tablo 2.2. FIGO over kanseri evrelemesi.....	20
Tablo 4.1. NACT alan ve primer sitoredüksiyon yapılan hastaların kesin patolojik sonuçlarına göre tümör histolojisinin karşılaştırılması.....	30
Tablo4.2. Gruplar arasında tümör yayılımının farkları.....	32

ÖZET

Amaç: Over kanseri jinekolojik maligniteler içinde en sık ölüme sebep olan hastalıktır. %90 gibi büyük bir kısmını epitelyal over kanserleri oluşturur. Buj maligniteye erken dönemde tanı koymamızı sağlayacak etkin bir tarama testi maalesef yoktur. Bu nedenle tanı konulan hastalar genellikle ileri evre hastalığa sahiptir.

Primer tedavi şekli cerrahi sitoredüksiyon olan over kanserlerinde hastalığın ileri yaşlarda görülmesi nedeniyle hasta performansının düşük olabilmesi ve tanı anında çoğunlukla ileri evre hastalık bulunması nedenleriyle, tam bir cerrahi tedavi her zaman sağlanamamaktadır. Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi (NACT) bazı hastalar için ilk tercih tedavi yöntemi olabilmektedir.

Literatürdeki NACT ile ilgili çalışmalar sağ kalım ve kemoterapi sonrası cerrahide komplikasyonların durumuna yönelmiştir. Yaptığımız çalışmada ise NACT verilen hastalarda tümör yayılımı değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışma 2009 ve 2017 yılları arasında epitelyal over kanseri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak taranarak yapılmıştır. Çalışmaya primer epitelyal over kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi verilen ve sonrasında cerrahi sitoredüksiyon yapılan, kesin patolojik tanısı epitelyal over kanseri olan hastalar dahil edilmiştir. Primer tanısı epitelyal over kanseri olmayan, NACT sonrası sitoredüksiyonda inkomplet cerrahi yapılan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Belirtilen tarihler arasında yukarıdaki şartlara uyan toplam 36 adet epitelyal over kanserli hastanın kayıtları operasyon, patoloji ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma sonucunda değerlendirilen, NACT verilerek sonrasında cerrahi sitoredüksiyon yapılan 36 hastanın verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CA 125 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşük değerler saptandı. NACT alan grupta tanı anında CA 125 ortanca değeri 1387 U/ml NACT sonrası 33,5 U/ml olarak saptandı. Primer sitoredüksiyon grubunda ise tanı anında CA 125 ortanca değeri 301,5 U/ml olarak saptandı.

Tanı anında CA 125 değeri NACT alan grupta primer sitoredüksiton grubuna göre daha yüksek, NACT sonrası ise daha düşük saptandı. ($p<0,001$) Ayrıca over tutulumu NACT alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. NACT alan grupta sitoredüksiyon sonucunda over tutulumu %55,6, primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise %92,5 olarak saptandı. ($p<0,001$) Periton, omentum ve retroperitoneal lenf nodu tutulumu ise iki grup arasında benzer bulundu.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar, verilen kemoterapinin etki ettiği alanları göstermektedir. NACT, kanlanmanın iyi olduğu alanlarda etkin doza ulaşabildiğinden bu alanlarda tedaviye yanıtın iyi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, kanlanması kötü olan alanlarla beraber büyük tümöral kitlelerin de NACT ile yeterince tedavi edilemediği düşünülmüştür. Gelecekte doğru planlanacak çalışmalarla kemoterapinin etkinliğini belirleyen faktörlerin ortaya konulması, over kanserli kadınların daha uzun ve kaliteli yaşam sürebilmesi için geliştirilecek tedavilere yol gösterici olacaktır.

ABSTRACT

Aim: Ovarian cancer is the third most common gynecologic malignancy and the most common cause of death from gynecologic cancer in the world. The majority of ovarian malignancies (90%) originates from epithelial cells. Unfortunately, there is no effective screening test to ensure that diagnoses of this malignancy at an early stage. Patients diagnosed with ovarian malignancy usually have advanced disease.

Primary treatment for ovarian cancer is surgical cytoreduction, but surgical treatment may not be always possible. Low performance status of the patient due to older age and advanced stage disease at the time of diagnosis sometimes may make complete surgical cytoreduction impossible. Patients that are not suitable for surgery due to the location and volume of the disease or medical comorbidities can be considered for neoadjuvant chemotherapy (NACT).

Studies in the literature are mostly on surgical and survival outcomes of patients that were treated with NACT. In our study, we evaluate the location of tumor spread after NACT.

Material and Method: This study was carried out retrospectively on the records of the patients that were treated at Hacettepe University Department of Gynecology and Obstetrics, Gynecological Oncology Unit for epithelial ovarian cancer between 2009 and 2017. Patients that underwent a complete surgical cytoreduction after NACT and whose definitive pathological diagnosis was epithelial ovarian cancer were included in the study. A total of 36 patients with epithelial ovarian cancer who met these criteria were evaluated.

Results: When compared with the control group, CA 125 levels were significantly higher at the time of diagnosis in the NACT group. After NACT, CA 125 levels were significantly lower than in the control group. At the time of diagnosis in the NACT group, the median value for CA 125 was found to be 1,387 U/ml. After NACT administration, the median value for CA 125 was found 33.5 U/ml. The median value for CA 125 in the control group was 301.5 U/ml at the time of diagnosis. The difference was statistically significant. ($p < 0,001$)

In the NACT group, ovarian involvement was 55.6% at the time of cytoreduction, whereas it was 92.5% in the control group. The difference was statistically significant. ($p < 0,001$) The rate of metastases to the omentum, peritoneum and retroperitoneal lymph nodes was similar between the two groups.

Conclusion: These results show that chemotherapy reaches effective therapeutic dose where the blood supply is good. Therefore, the response to NACT in these areas was better. Large tumoral masses and the areas with poor blood supply will not be adequately treated with NACT. Identifying the factors that determine the efficacy of chemotherapy in future studies, would lead to a longer survival and a better quality of life for women with ovarian cancer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Over kanseri, 2015 Amerikan kanser istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen beşinci, jinekolojik kanserler içinde ise ikinci en sık kanserdir. Jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir (1). Kansere bağlı ölümler içerisinde ise kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır (1). Globocan 2012 verilerine göre ise dünya genelinde kadınlarda en sık görülen yedinci, jinekolojik kanserlerde ise serviks ve endometrium kanseri sonrasında üçüncü sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin serviks kanserinden sonra ikinci en sık nedenidir (2). Amerika'da serviks kanserinin jinekolojik kanserler içinde üçüncü sırada yer almasının nedeni etkin tarama programlarıyla serviks kanseri insidansının belirgin olarak azaltılmasıdır. Aşılama programlarıyla bunun daha da aşağı seviyelere inmesi beklenmektedir. Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre over kanseri insidansı yüz binde 6,1 olup tüm kanserler arasında yedinci sıradadır (3). Globocan 2012 verilerine göre ise Türkiye'de tüm kanserler arasında sekizinci sırada yer almaktadır (2).

Over malignansilerinin yaklaşık %90 gibi büyük bir kısmı epitelyal over kanserlerinden meydana gelirken geriye kalan kısmı germ hücreli tümörler ve seks-kord stromal tümörlerden oluşur (4). Epitelyal over kanseri içerisinde en sık görülen alt grup ise seröz epitelyal over kanserleridir. Yüksek dereceli seröz epitelyal over kanserleri ile seröz tubal kanserler ve seröz peritoneal kanserler son dönemde ortak klinik davranışları ve ortak tedavi şekilleri nedeniyle tek bir klinik durum olarak değerlendirilmektedir (5-7).

Over kanserinde, erken evre vakalarda cerrahi ile tam kür sağlanabilir gibi görünse de, gerek halsizlik, karın ağrısı, sırt ağrısı gibi erken evre bulgularının müphem olması ve birçok durumda da görülmesi, gerekse de henüz kabul edilmiş etkin ve standart bir tarama yönteminin olmaması nedeniyle vakaların sadece %19'u erken evrede yakalanabilmektedir (1). Cerrahi teknikler ve kemoterapideki gelişmeler sağ kalım oranlarını arttırmış olsa da henüz istenilen seviyeye ulaşamamıştır. Erken evrede 5 yıllık sağ kalım oranları %90 civarındayken ileri evrede bu oran %30 civarına

düşmektedir (1). Over kanseri tedavisinde uzun süredir uygulanmakta olan ve halen kabul gören tedavi şekli primer sitoredüksiyon ve platin bazlı adjuvan kemoterapidir. Yine de seçilmiş hastalar için neoadjuvan kemoterapi alternatif bir tedavi seçeneği olarak mevcuttur.

Neoadjuvan kemoterapi, kesin cerrahi tedavi öncesi hastaya verilen sistemik kemoterapiyi ifade etmektedir. Neoadjuvan kemoterapi verilmesindeki amaç sitoredüktif cerrahi sırasındaki morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve cerrahi ile maksimal ya da optimal sitoredüksiyona ulaşabilmeyi sağlamaktır. Potansiyel olarak cerrahi sonuçları iyileştirmesine rağmen yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine etkisi standart tedaviyle karşılaştırıldığında bulunamamıştır (8, 9).

Ayrıca neoadjuvan kemoterapi sitoredüksiyon için uygun hastaların seçilmesine de olanak sağlayabilir. Neoadjuvan kemoterapiye cevap veren hastalar sitoredüksiyon için uygun hastalar iken, kötü cevap veren ya da tedavi altında progresyon gösteren hastalar sitoredüksiyondan fayda görmeyecektir. Çünkü kemoterapi direnci sitoredüktif cerrahi sonrası erken dönem rekürrens riskini arttırmaktadır.

Yine de hangi hastalara neoadjuvan kemoterapi verilmesi gerektiği ile ilgili bir fikir birliği oluşmamıştır. Kimlerin neoadjuvan kemoterapiden fayda göreceğini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir (9, 10).

Bu çalışmada kliniğimizde neoadjuvan kemoterapi verilen hastalar değerlendirilerek neoadjuvan kemoterapinin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Over Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser, Amerika Birleşik Devletlerinde her iki cinsten ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve önümüzdeki süreçte kalp hastalıklarını geçerek birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde de toplumun yaşlanması ile birlikte kanser insidansını arttıran sigara kullanımının artması, kötü beslenme, fiziksel inaktivite, düşük parite ve ilk doğumun geç yaşta olması gibi etkenlerle kanserler daha sık görülmektedir (11).

Over kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda en sık görülen kanserler arasında ilk on kanser içinde olmamasına rağmen kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada bulunmaktadır. Kadınlarda ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanser olmasına rağmen jinekolojik kanserlere bağlı ölümün de ilk nedenidir (1). Dünya çapında her yıl 238.719 kadın over kanserine yakalanmaktadır ve 151.917 kadın aynı yıl içerisinde bu hastalıktan yaşamını kaybetmektedir (11). Over kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı cerrahi teknikler ve sitotoksik ajanlardaki gelişmelere rağmen fazla değişmemiştir. 1975-1977 yılları arasında %36, 1987-1989 yılların arasında %38 iken 2004-2010 yılları arasında ancak %45'e yükselmiştir (1).

İnvaziv epitelyal over kanseri görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. 20 yaş altında over kanseri insidansı yüz binde 1,4 iken 70 yaş üzerinde yüz binde 47,6 ile 56,4 arasında yükselmektedir. 50 yaşından sonra over kanseri görülme sıklığı artar ve ortalama görülme yaşı 63'tür (12). Hayat boyu over kanserine yakalanma riski %1,8'dir (1).

2.2 Over Kanseri Risk Faktörleri

Over kanseri gelişiminde iki temel hipotez öne sürülmüştür.

Kesintisiz ovulasyon teorisine göre her bir ovulasyon over epitelinde minör travmalara sebep olmaktadır ve bunun malign transformasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Her bir ovulasyonla bozulan epitel bütünlüğünün yol açtığı inflamasyon ve bu süreçte meydana gelen oksidatif stresin doku tamiri

sırasında mutasyonlara sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze kanıt olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme gibi ovulasyonun baskılandığı durumları yaşayan kadınlarda over kanseri insidansının daha düşük oluşu gösterilmektedir (13).

Gonadotropin maruziyeti teorisinde ise devamlı gonadotropin maruziyetinin karsinojenik olabileceği öne sürülmektedir. Bu hipotez de deneysel olarak indüklenen over tümörlerinde gonadotropin reseptörleri bulunmasıyla desteklenmektedir (14).

Yapılan çalışmalarda belirlenen risk faktörleri ise aşağıda açıklanmıştır.

2.2.1 Yaş

Over kanseri insidansı yaşla beraber artmaktadır. Epitelyal over kanserleri özellikle yaş ilerledikçe artmaktadır ve bir çalışmaya göre 50 yaşından küçük kadınlarda risk her yıl %2, 50 yaşından büyük kadınlarda %11 artmaktadır (15).

2.2.2 Erken Menarş Geç Menopoz

Tekrarlayan ovulasyonun over kanseri yaptığını öne süren hipoteze göre hem erken menarş hem de geç menopoz kadının hayat boyu toplam ovulasyon sayısını arttırdığından her iki durumda da over kanseri görülme sıklığının artması beklenir. Yapılan bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş ve 52 yaşından sonra menopoz olmasının over kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (16, 17).

2.2.3 Nulliparite

Nullipar kadınlarda epitelyal over kanseri riski yaklaşık 2 kat artmıştır (18). Yapılan çalışmalarda artan gebelik sayısı ile epitelyal over kanserine yakalanma riskinin daha da düştüğü gösterilmiştir (19-21). Bu bulgular kesintisiz ovulasyonun over kanserine yol açtığı hipotezini desteklemektedir.

2.2.4 İnfertilite

İnfertilite epitelyal over kanseri gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda infertilite tedavisi için yapılan ovulasyon indüksiyonu tedavilerinin over kanseri riskini arttırmadığı ancak infertilitenin tek başına bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (22-24).

2.2.5 Endometriozis

Endometriozis epitelyal over kanserlerinin bazı alt tiplerinde risk faktörü olarak bulunmuştur. Toplam on üç vaka kontrol çalışmasının incelendiği bir meta analizde endometriozis öyküsü olan kadınlarda şeffaf hücreli epitelyal over kanseri görülme riskinin üç kat, endometrioid epitelyal over kanseri görülme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (25). Şeffaf hücreli over kanserleri tüm over kanserlerinin yaklaşık %10 kadarını oluşturmaktadır. Endometrioid over kanserleri de yine tüm over kanserlerinin %10'u kadarını oluşturmaktadır (26).

Yapılan çalışmalarda endometriozis ile ilişkili over kanserlerinin daha genç yaşta görüldüğü ve daha iyi prognozlu olduğu saptanmıştır (27, 28).

2.2.6 Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

Epitelyal over kanserlerinin önemli bir kısmı sporadik olarak görülürken yaklaşık %14 kadarı kalıtsaldır (29). Birçok gen tanımlanmış olmakla beraber primer olarak BRCA1 ve BRCA2 rol oynarken BRIP1, RAD51C, RAD51D ve mismatch tamir genleri de (Lynch sendromu) over kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (30, 31).

BRCA mutasyonları over kanseri riskini ciddi oranda arttırmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerde meydana gelen germline mutasyonlar DNA onarım mekanizmasında bozukluğa sebebiyet vererek hücreleri daha yüksek malign potansiyelli değişim riskine sokan genetik instabiliteye yol açar. Yaşam boyu risk BRCA1 mutasyonu olanlarda %35-46, BRCA2 mutasyonu olanlarda %13-23 arasında bulunmuştur (32). Bu nedenle Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) kişisel riski %20-25'in üzerinde olan ya da genetik yatkınlık nedeniyle %10-15 risk

taşıyan kişilere genetik risk değerlendirmesi yapılmasının önermektedir. Kalıtsal over kanserlerinin görülme yaşı sporadik kanserlere göre 10 yıl daha erkendir (33).

Lynch sendromunda birçok diğer kanserle beraber over kanseri riski de artmıştır. Özellikle kolorektal kanserler görülürken endometrium kanseri de bu sendromda görülen ikinci en sık kanserdir. Over kanseri sıklığı da artış göstermektedir ve yaşam boyu risk genel popülasyonda %1,4 iken Lynch sendromu olanlarda yaklaşık %3-14 arasındadır (34, 35).

2.2.7 Talk Pudrası Kullanımı

Talk pudrası ve epitelyal over kanseri ilişkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. 16 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta analizde genital talk pudrası kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde epitelyal over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Aynı meta analizin alt grup çalışmalarında ise risk artışı toplum bazlı çalışmalarda saptanırken hastane bazlı çalışmalarda saptanmamıştır (36).

2.3 Koruyucu Faktörler

2.3.1 Oral Kontraseptif Kullanımı

Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu çalışmalar oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça riskin daha da azaldığını ve koruyucu etkinin ilaç bırakıldıktan sonra uzun süre devam ettiğini göstermektedir (37, 38).

2.3.2 Multiparite

Yapılan çalışmalarda artan gebelik sayısı ile epitelyal over kanserine yakalanma riskinin düştüğü gösterilmiştir (19-21). Bu sonuçlar da devamlı ovulasyonun over kanseri gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir.

2.3.3 Salpingo-ooforektomi

Over kanseri açısından yüksek risk taşıyan kişilerde profilaktik olarak bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) yapılmaktadır. Normal popülasyonda da

benign nedenli yapılan BSO'nun over kanserine yakalanma riskini azalttığı gösterilmiştir. Tek taraflı oofektominin de over kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda yüksek dereceli seröz karsinomların fallop tüplerinden kaynaklanabileceği gösterildiğinden oofektomi yapılan hastalar salpinjektomi de yapılması önerilmektedir (39, 40).

2.3.4 Tp Ligasyonu

Yapılan çalışmalarda sterilizasyon amaçlı tüp ligasyonu yapılan kadınlarda over kanseri sıklığının azaltıldığı gösterilmiştir. Riski azaltan mekanizma tam olarak bilinmese de over kanserine sebep olan hücrelerin tp epitelinden döküldüğü, endometrioid over kanserine sebep olan hücrelerin retrograd yolla endometrial kaviteden geldiği yönündeki bulgular göz önüne alındığından tp ligasyonunun bu yolu engellediği düşünülmektedir (40).

2.3.5 Emzirme

Emziren kadınlarda over kanseri görülme riskinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41). Altı çalışmayı içeren bir meta-analizde toplamda 12 aydan fazla emziren kadınlara hiç emzirmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı lde daha az over kanseri riski taşıdıkları gösterilmiştir (42).

2.4 Over Kanseri Patogenezi

Epitelyal over kanseri terimi overleri tutan ve oradan tp ve peritona yayılan maligniteleri ifade etmektedir. Uzun süre epitelyal over kanserlerinin daha az diferansiye olmuş over yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Son dönemde yapılan çalışmalar göstermektedir ki epitelyal over kanserlerinin tp ve over olmak üzere muhtemel iki kaynağı vardır (43).

Günümüzde over kanserine hala ileri evrelerde tanı konulabilmektedir. Tanı konulan aşamada tümörün ileri derecede yaygınlaşmış olması kr şansını çok azaltmaktadır. Son 20 yıllık süreçte cerrahi teknikler ve adjuvan

kemoterapideki gelişmelere rağmen over kanserinde yaşam süresi istenilen düzeyde arttırılamamıştır. Maalesef hastalığı erken evrede ya da preinvaziv dönemde yakalayacak bir tarama testi de yoktur.

Malign bir tümörün biyolojik davranışını anlamak için köken aldığı dokuyu bilmek gerekmektedir. Böyle bir bilgiye sahip olmak tanı, tedavi ve hatta korunma için bize yol gösterici olacaktır. Örneğin serviks kanserinin transformasyon zonunda Human Papilloma Virüsü (HPV) ile ilişkili olarak ortaya çıkan servikal intraepitelyal neoplazilerden (CIN) geliştiğinin anlaşılmasıyla bu lezyonlar önce kansere dönüşmeden cerrahlar tarafından eksize edilerek tedavi edilmiş, yakın zamanda ise HPV aşısı ile bu prekürsör lezyonların bile oluşmasından önce serviks kanseri önlenabilir hale gelmiştir. Epitelyal over kanserlerinin köken aldığı doku ise henüz net olarak gösterilememiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar ışığında over kanserlerinin over yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu geliştiği düşünülmüştür (44). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise en sık görülen over kanseri olan yüksek dereceli seröz kanserlerin kaynağı olarak fallop tüpü dikkat çekmektedir.

2.4.1 Seröz Over Kanseri Patogenezi

Embriyonik dönemde overler, blastoderm katmanları ve yolk kesesinden köken alan primordial germ hücrelerinden oluşmaktadır. Üst vajen, serviks, uterus ve fallop tüpleri ise müller kanalından gelişmektedir. Yani embriyolojik olarak farklı kökenleri mevcuttur. Müller kanalı defektlerinde bu kanaldan gelişen yapılarda anormallikler izlenirken overler normal olmaktadır.

Granüloza hücreli tümör, disgerminom gibi gerçek over tümörleri overin stromasından ya da germ hücrelerinden köken almaktadır. Ve bu tümörler çoğunlukla overde sınırlı kalmakta ve peritoneal kaviteye yayılmamaktadır.

Epitelyal over kanserlerinin de overi kaplayan yüzey epitelinden köken aldığı ileri sürülmektedir. Bu yüzey epiteli çöломik epitel kökenlidir ve müllerian kanal kaynaklı değildir (44). Oysaki tipik epitelyal over kanserleri

morfolojik ve gen ekspresyonları bakımından bakıldığında müllerian dokularla uyumludur. Moleküler analizler epitelyal over kanserlerinin fallop tüpü dokularıyla, endometrioid over kanserlerinin endometrium epiteliyle uyumlu yapıda olduğunu göstermektedir (45).

Fallop tüpü epiteliyle benzerlik gösteren epitelyal over kanseri seröz epitelyal over kanseri olarak sınıflanmaktadır. Seröz over kanserleriyle tüp epiteli arasındaki ilişki ise son yıllarda tanımlanmıştır. Piek ve arkadaşları profilaktik olarak opere edilen kadınların spesmenlerinde yaptıkları patolojik incelemede fallop tüplerinde displazi ve hiperplazi alanları olduğunu tanımlamışlardır. Stromal invazyon içermeyen bu alanların bunun dışında seröz yüksek dereceli over kanserleriyle benzer özelliklerde olduğunu saptamışlardır (46). BRCA mutasyonu nedeniyle opere edilen daha geniş bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada da %10-15 hastada "seröz tubal intraepitelyal neoplazi" (STIC) saptanmıştır (47).

2003 yılında Piek ve arkadaşları bu gözlemler ışığında yeni bir hipotez öne sürmüşlerdir. Bu hipotezde herediter over kanserlerinin aslında fallop tüpünden köken aldığını, deskuamasyon ve dökülme sonucunda bu kanserli hücrelerin overe ekildiğini öne sürmüşlerdir (48). Sonraki çalışmalarda sporadik over kanserli hastaların %50-60 kadarında STIC saptanmıştır (6). Przybycin ve arkadaşları ayrıca müsinöz, endometrioid ve karsinosarkomatöz over kanserli hastalarda STIC saptanmadığını göstererek STIC lezyonlarının seröz kanserlere özgü olduğunu göstermişlerdir (47). Kuhn ve arkadaşları daha sonra STIC lezyonları ve metastatik lezyonlarda p53 mutasyonlarını göstererek bunların ortak bir klonal orjinden geldiğini gösteren kanıtlar ortaya koymuşlardır (49).

Günümüzde tubal-ovaryan karsinogenezin basamakları net olarak gösterilememiştir. Ayrıca tuba epitelinin neden neoplastik transformasyona yatkın olduğu da net değildir (50). Flesken-Nikitin ve arkadaşlarının yakın zamanda gösterdikleri tuba ve over epiteli arasındaki transisyonel alandaki kök hücreler bu konuya bir açıklama getirebilir (51). Diferansiye olmuş olan

hücrelerde malign transformasyon nadiren görülürken, bu alandaki kök hücreler malign transformasyon için uygun adaylar olabilir.

2.4.2 Endometrioid Over Kanseri Patogenezi

Klinik, histopatolojik ve genetik verilere göre endometriozisin endometrioid ve şeffaf hücreli over kanseri için prekürsör olabileceği öne sürülmektedir (52). Endometrioid kanserlerin %40 şeffaf hücreli kanserlerin %50-90 kadarının endometrioma kistleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Yapılan çalışmalarda endometrioid ve şeffaf hücreli kanser hücreleri ile komşuluğundaki endometrial epitelde ARIDA ve PIK3CA gen mutasyonları saptanmıştır (54, 55).

Endometrial epitelin overler ve pelvise tüpler aracılığıyla retrograd menstürasyon yoluyla geldiği yapılan çalışmalarda saptanmıştır (56). Bu bulguyla uyumlu olarak tüp ligasyonu yapılan hastalarda endometrioid ve şeffaf hücreli karsinoma yakalanma riskinin daha düşük olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (57).

2.5 Over Kanserinde Klinik ve Tarama

Epitelyal over kanserlerinin en sık karşılaşılan tipi yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Hastalığın erken evrelerinde belirgin bir semptomu yoktur. Spesifik bir semptomu olmaması ve bugüne kadar yapılan çalışmalarda uygun bir tarama programının geliştirilememiş olması nedeniyle hastalar genellikle ileri evrede tanı almaktadır.

İleri evrelerde ise hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişik semptomlar karşımıza çıkabilmektedir. Pelvisteki yayılıma bağlı pelvik ağrı, idrara sıkışma, kabızlık; karsinomatöz yaygınlaşma distansiyon, şişkinlik, asite bağlı abdomen çevresinde artma; plevral effüzyon oluşmuşsa solunum gücünün; tümörün torsiyon, rüptür veya nekrozuna bağlı akut pelvik ağrı gibi nonspesifik semptomlar görülebilmektedir.

Günümüzde over kanseri taraması için pelvik muayene, CA 125 düzeyi ve transvajinal ultrason (TVUSG) kullanılmaktadır. Bu testler genel popülasyon taraması için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Yine de genetik

olarak over kanserine predispozisyonun olduğu bilinen grupta tarama için kullanılmaktadırlar.

Epitelyal over kanserlerinin büyük bir kısmında CA 125 düzeyi yüksek bulunurken yalnızca overe sınırlı tümörü olan hastaların %50 sinde normal sınırlarda bulunmaktadır (58). Ayrıca CA 125 benign over tümörlerinde, endometrioziste, pelvik enfeksiyonlarda ve hatta tamamen sağlıklı kadınlarda bile yüksek bulunabilmektedir. Bu durum testin spesifitesini oldukça düşürmektedir (59).

Over kanserinin TVUSG ile taranması konusunda 4562 yüksek riskli kadın hastada yapılan bir çalışmada 6 aylık aralıklarla yapılan TVUSG sonucunda 49 cerrahi prosedür gerçekleştirilmiştir. 49 cerrahi operasyonun sonucunda 37 hastada benign tümör varken yalnız 12 hastada jinekolojik malignite saptanmış. Malignite saptanan hastalarının tamamında evre 3 hastalığa sahiptir. Sonuç olarak yüksek riskli popülasyonda erken evre over kanseri teşhisi konulmasında TVUSG'nin yerinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (60).

2009 yılında yayınlanan, İngiltere'de over kanseri tarama programı üzerine yapılan bir çalışmada (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) 200.000 postmenopozal kadın kontrol, CA 125 ve TVUSG (multimodel tarama), veya yalnızca TVUSG ile tarama yapılacak şekilde randomize edilmiştir ve yıllık olarak taramalar gerçekleştirilmiştir. Multimodel tarama programında yer alan 50.078 kadından 97(%2)'si, TVUSG grubundaki 48.230 kadından ise 845 (%1.8)'i tarama sonucunda cerrahiye yönlendirilmiştir. Multimodel tarama grubundaki kadınların 42'sinde over ya da tuba karsinomu teşhisi konulurken, TVUSG grubundaki kadınların 45'inde kanser teşhisi konulmuştur. Teşhis edilen 58 invaziv over karsinomu hastasının 28'i erken evrede iken bunların 16'sının multimodel tarama grubunda; 12'sinin ise TVUSG grubunda yer almakta olduğu belirtilmiştir. Evre dağılımı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (61).

Bugüne kadar over kanseri taraması üzerine yapılan çalışmalarda tarama programlarının mortaliteyi azalttığı yönünde yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmen yüksek riskli grupta CA 125, TVUSG ve pelvik muayene ile yıllık kontrol önerilmektedir (59).

Over kanseri için günümüzde uygun bir tarama halen bulunamamış olsada adneksiyel kitle saptanan kadınlarda bu kitlenin malignite potansiyeli değerlendirmek için geliştirilmiş çeşitli algoritmalar mevcuttur. Bu algoritmalar genellikle serum biyomarkerlerini, ultrasonografik bulguları ve menopozal durumu göz önüne alarak risk skorlaması yapmaktadır.

RMI (Risk of Malignancy Index) 1990 yıllarda geliştirilen ve özellikle Birleşik Krallıkta kullanılan bir skorlama sistemidir. RMI ile serum CA 125 düzeyi, pelvik ultrason bulguları ve menopozal durum kombine ederek bir skor belirlenmekte ve bu skora göre pelvik kitlenin malignite riskini ortaya konulmaktadır (62). Buna göre, pelvik ultrason skoru (U), menopozal duruma göre verilen puan (M) ve CA 125 düzeyi çarpılarak elde edilen skor ($RMI: U \times M \times CA\ 125$) 200 ve daha üzerindeyse hastanın bir jinekolog onkolog tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Pelvik ultrason sonucu saptanan parametrelerden, multilobule kist, solid alanlar, asit, bilateral kitle ve metastaz bulgularının her biri 1 puan olarak değerlendirilmektedir. Ultrason skoru 0 olanlar için U değeri sıfır, ultrason skoru 1 olanlar için U değeri 1 ultrason skoru 2 ile 5 aralığında olanlar için U değeri 3 alınır. Hasta premenopozal ise 1 postmenopozal ise 3 puan alır. Serum CA 125 değeri IU/ml olarak ölçülür. Bu değerlerin çarpılmasıyla elde edilen skora göre değerlendirme yapılır.

ROMA (Risk of Malignancy Algorithm) ise CA 125 ve HE4 düzeylerini kullanarak adneksiyel kitlenin malign potansiyelini değerlendiren bir algoritmadır. Menopozal durum ile beraber değerlendirilen parametreler algoritmanın özel hesaplama sistemiyle değerlendirilir. Elde edilen sonuç premenopozal kadınlarda %13,1 ve üzerinde, postmenopozal kadınlarda ise %27,7 ve üzerinde ise malignite açısından yüksek riskli kabul edilir (63).

Bunlar dışında OVA1 ve OVERA gibi çeşitli serum biyomarkerlerini değerlendirerek adneksiyel kitlelerde malignite riski hesaplayan tahlil kitleri mevcuttur.

2.6 Over Kanserinde Tanı

Over kanseri belirgin belirti ve bulguları olmadığı için “sessiz katil” olarak nitelendirilmektedir. Tanı genellikle uzun süredir olan şişkinlik, kabızlık, sık idrar hissi, distansiyon gibi spesifik olmayan semptomlar nedeniyle yapılan araştırmalar sonucunda konulur. Vajinal kanama over kanserli hastaların çok az bir kısmının şikayetidir. Tümör intraperitoneal olarak yayılmışsa bulantı kusma ve nadiren parsiyel bağırsak obstrüksiyonu şikayetleri başvuru anında olabilir. Bir çok kadın over kanserinde ortaya çıkan bu şikayetleri menapoz, stres, beslenme düzeninde değişiklik gibi nedenlere bağladığı için genellikle tanı gecikmektedir ve hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır.

2.6.1 Fizik Muayene

Tanı açısından vajinal muayene bize önemli bilgiler verir. Vajinal muayenede pelvik solid, nodüler ve fikse adneksiyel kitle palpe edilmesi malignite açısından önemli bulgulardır. Yine de benign kitlelerden ayırt etmek için spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Ayrıca tüm abdomene yayılan dev kitleler daha çok benign ya da borderline kitlelerdir.

Karın muayenesinde asit saptanabilir. Pelvik kitleye eşlik eden asit varlığı aksi ispat edilene kadar over kanseri düşündürmelidir. Ancak pelvik kitle olmadan asit varlığı saptanırsa kalp yetmezliği ya da siroz gibi diğer asit yapacak nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Muayenede orta hatta kitle saptanması omental kek açısından anlamlıdır.

Göğüs oskültasyonu da malign plevral effüzyon ihtimaline karşı yapılmalıdır. Nefes darlığı gibi semptom vermeden önce de plevral effüzyon saptanabilir.

2.6.2 Laboratuvar Bulguları

Rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlerin bir kısmında karakteristik değişiklikler saptanabilir. Tam kan sayımında over kanserli

hastaların bir kısmında trombositoz saptanmıştır (64). Malign hücrelerden salgılanan sitokinlerin trombositozu neden olduğu gösterilmiştir. Tümörden salgılanan vazopressin benzeri hormon nedeniyle hiponatremi de saptanabilir.

CA 125 epitelyal over kanserli hastaların birçoğunda yüksek bulunur. Ancak overe sınırlı tümörü olan hastaların %50'sinde bu biyokimyasal marker yükselmemiştir (58). Birçok benign hastalıkta da yükselebilmesi nedeniyle tanıda çok değerli bir test olmamasına rağmen over kanserli hastaların takibinde kullanılmaktadır.

Bir başka marker olan insan epididimal proteini (HE4) son dönemde tanımlanmış ve over kanserleri hastalarda kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (65).

2.6.3 Görüntüleme

TVUSG pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde en kullanışlı yöntemdir. Genellikle malign kitleler TVUSG'de multilobüle, kalın septalı, hiperekojen, papiller projeksiyonlar ve neovaskülarizasyon gösteren kitleler olarak saptanırlar. Kitle pelvisin dışına çıkmışsa kullanışlılığı daha az olur ve daha ileri görüntüleme gerekebilir.

BT, MR ve PET BT bu amaçla kullanılabilir. BT karın içi yayılımı göstermede etkin olsa da 1 cm den küçük tümörleri göstermede çok etkin değildir. MR yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve multiplanar görüntüleme tekniği nedeniyle genellikle operasyon öncesi ultrasonografiye yardımcı kullanılır. PET/BT primer hastalığın tesbitinde duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte nüksü saptamada %97 duyarlılıkla ultrasonografi ve BT'ye üstündür.

2.6.4 Parasentez

Pelvik kitle ile beraber asit varlığı cerrahi ya da histolojik olarak aksi kanıtlanan kadar over kanseri olarak kabul edilir. Bu durumda parasentez yapılmasına gerek yoktur. Üstelik bu işlem trokar giriş bölgesinde metastaza

yol açabilir. Ancak pelvik kitle olmaksızın asit varlığında tanısal amaçlı parasentez yapılabilir.

2.7 Over Kanserinde Patoloji

2.7.1 Histolojik Tipleri

Over kanserleri histolojik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflandırılmıştır. Over kanseri kaynaklandığı dokuya göre epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal ve metastatik tümörler olmak üzere 4 ana grupta incelenir. Olguların yaklaşık %90'ını çöломik epitelden kaynaklanan epitelyal kanserler oluşturur. Epitelyal over kanserleri de farklı alt tiplerden oluşmaktadır. Bu alt tipleri içerisinde de en sık görülen seröz over adenokarsinomlarıdır.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

I-) Epitelyal Over Tümörleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Seröz Adenokarsinom 2. Müsinöz Adenokarsinom 3. Endometrioid Adenokarsinom 4. Berrak Hücreli Karsinom 5. Malign Brenner Tümörü 6. Mikst Karsinom 7. Undiferansiye Karsinom
II-) Germ Hücreli Over Tümörleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disgerminom 2. Yolk Sac (Endodermal Sinüs) Tümörü 3. Teratom 4. Poliembriyoma 5. Monodermal Teratomlar 6. Embriyonal Karsinom 7. Ovaryan Koryokarsinom 8. Mikst Germ Hücreli Tümörler
III-) Seks Kord Stromal Tümörler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Granülosa – Stromal Hücreli Tümörler <ul style="list-style-type: none"> • Granülosa Hücreli Tümör • Tekoma • Fibroma 2. Sertoli – Leyding Hücreli Tümörler
IV-) Metastatik Tümörler

2.7.2 Yayılım

Epitelyal over kanserlerinin yayılımı peritoneal kaviteye hücrelerin dökülmesi, lenfatik ve hematojen yollarla olmaktadır.

Transçöломik yayılım sık ve en erken görülen yayılımdır. Malign hücreler peritoneal yüzeylere dökülmekte ve implante olmaktadır. Hücreler peritoneal sıvının sirkülasyonu ile hareket etmektedir. Parakolik bölgelere, intestinal mezenter ve diyaframa ulaşmaktadır. Bu nedenle metastazlar daha çok, douglasta, parakolik bölgelerde, karaciğer kapsülünde, sağ hemidiyaframda, omentumda, ince barsak mezenteri ve serozasında olmaktadır. Bu metastazlar, barsak obstruksiyonuna yol açacak kadar çoğalabilmektedir.

Lenfatik yayılım özellikle ileri evrelerde pelvik ve paraaortik alanlara yayılım şeklinde izlenmektedir (66). Lenfatikler yoluyla diafram üstüne, özellikle de supraklaviküler lenf nodlarına metastazlar da olabilmektedir.

Hematojen yol ile karaciğer ve akciğer gibi organ parankimlerine yayılım %2-3 gibi oldukça nadirdir. Diyafram üstünde hastalığı olanlarda genelde sağ plevral efüzyon mevcuttur. Parankimal akciğer metastazı %7.1 oranında görülmektedir ve median sağkalım 9 ay ile sınırlıdır. Santral sinir sistemi metastazlarında ise median sağkalım 1.3 aydır (67).

2.7.2.1 Tümör Yayılımı Ve İmmünoloji

Kanser yayılımında immün supresyon ya da daha doğru bir ifadeyle immün sistemdeki kansere bağlı değişimler önemli rol oynamaktadır. İmmün sistem temelde kendine ait olan ve yabancı olan antijenleri tanıyarak işlev görmektedir. CD4+ ve CD8+ T lenfositler antijenleri tanıyarak bu işlevi yerine getirirken nötral killer hücreler antijene ihtiyaç duymadan MHC 1 (major histocompatibility complex) ekspresyonunun az olması ya da olmaması üzerine sitotoksik etki göstermektedir.

Bağışıklık sisteminin neoplastik progresyon üzerindeki etkisinin teorisi "kansere immüno-düzenleme olarak adlandırılmaktadır ve üç fazda ilerlemektedir (68).

Eleme aşamasında spesifik tümörle ilişkili antijenlere karşı sitokinler aracılığıyla ve adaptif ve innate immün sistemle verilen cevap sonucu kanser hücreleri yok edilir (69, 70).

Denge aşaması, adaptif bağışıklık sistemi aracılı yıkım ile nadir bulunan malign klonların varlığı arasında denge olan aşamadır.

İmmünolojik kaçış ise malign klonların immün sistemden kaçma yeteneği kazandığı aşamayı ifade eder.

İmmünolojik kaçışla ilgili olarak birkaç mekanizma tanımlanmıştır (71).

Spesifik antijenlerin veya antijenik yolakların kaybedilmesi veya değiştirilmesi bunlardan bazılarıdır (72). Tümör hücreleri, tümör antijenlerinin T hücreler tarafından tanınması için hücre yüzeyine taşınmasında gereken büyük MHC sınıf 1 ifadesini veya hücre içi yolaklarını kaybedebilirler (73).

Tümörler kendi mikroçevrelerindeki sitokin düzeylerini manipüle ederek sitotoksik aktiviteyi baskılayacak şekilde bir mikro çevre oluşturabilirler (74-76). Bu şekilde tümör antijenlerini tanıyacak olan CD4+ ve CD8+ t lenfosit fonksiyonunu baskılayabilirler.

Tümörler, periferik T hücresi tükenmesini teşvik eden PD-1 ve PD ligandı (PD-L1) gibi bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu hızlandırabilirler (77).

Başlangıçta hücre bölünmesi ve büyümesinin hızlandırıcısı olarak görülen birçok kanserojen hücre sinyal yolağı şimdi immünolojik kaçış araçları olarak gösterilmektedir (78, 79).

İmmünolojik kaçış mekanizmalarını anlamak, bağışıklık tabanlı tedaviler için kanser türleri genelinde geçerli olabilecek mekanizmaların ortaya çıkarılmasında yol gösterici olabilir.

Epitelyal over kanserlerinde peritoneal sıvıda IL-2 ve IL-12 nin kontrol benign gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, IL-6, IL-10 ve VEGF un ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak literatürde bu sitokinlerin düzeyi ile EOC nin yayılımının objektif skorlamaları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hastalar arasındaki tümör

yayılmı farklılığı tümör mikroçevresindeki immün sistem etkinliğinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

2.8 Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Tedavi sonrası hastaların sağ kalım sürelerini etkileyen faktörler prognostik faktörler olarak adlandırılır. Epitelyal over kanserinde sağkalım süresini etkileyen faktörler patolojik, biyolojik ve klinik faktörlerdir. Bunlar içerisinde en önemlisi evredir.

2.8.1 Patolojik Faktörler

Tümörün morfolojisi ve histopatolojik özellikleri sağ kalım üzerine etkilidir. 506 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 epitelyal over kanserinde histolojik tipin prognozu etkilemediği belirtilmiştir (80). Aynı ekibin farklı bir çalışmasında evre 3 hastalarda berrak hücreli ve müsinöz histolojinin diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (80, 81).

Hücre farklılaşma derecesi histolojik grade olarak değerlendirilir ve prognoz açısından önemlidir (82). İyi diferansiye grade 1 olgularda prognoz daha iyiyken, diferansiasyon derecesi azaldıkça prognoz kötüleşir.

2.8.2 Biyolojik Faktörler

Biyolojik faktörler arasında üzerinde en çok durulan DNA ploidi olmuştur. Yapılan çalışmalarda erken evre kanserlerin daha çok diploid, ileri evrelerde ise anöploid olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diploid tümörlerde ortalama sağ kalım daha uzun bulunmuştur. Multivariate analizlerde diploidinin klinik gidişi göstermede rezidü tümörle benzer hatta daha üstün bir risk belirteci olduğu saptanmıştır (83).

2.8.3 Klinik Faktörler

Epitelyal over kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli etken evredir. Evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. FIGO verilerine göre evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %86 iken evre 4'te bu %19 a kadar düşmektedir (84).

Genç hastaların prognozu daha iyi olmaktadır. Genç hastalarda görülen over kanserleri daha erken evrede olmaya ve daha iyi diferansiye olmaya meyillidir. Hasta performansı daha iyi olduğundan agresif kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. Bu nedenlerle genç hastalarda ortalama sağ kalım daha uzundur (85-87).

Primer sitoredüktif cerrahi sonrası kalan tümör hacmi sağ kalım açısından önem taşımaktadır. Tüm metastatik tümör odaklarını çıkarmak mümkün değilse amaç mümkün olduğunca tümör yükünü azaltmak olmalıdır. Gözle görülür tümör kalmaması maksimal, 1 cm'den küçük tümör odaklarının kalması optimal, 1 cm'den büyük odakların kalması suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak çalışmalarda 0,1 ile 1 cm arasında rezidü tümörü olanlarla 1 cm'den büyük rezidü tümörü olanlar arasında sağ kalım açısından az bir fark olması, optimal debulking tanımını tümör kalmaması olarak tanımlayan otörlerin sayısını arttırmaktadır (88).

2.9 Epitelyal Over Kanserinde Evreleme

Over kanserli hastalarda sağ kalım üzerinde en önemli etken hastalığın evresidir. Cerrahi olarak yapılan evrelemenin tam olması için asit/karın yıkantı sıvısı örnekleme, total histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve kuşkulu lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme hastalara verilecek tedavinin planlanmasında etkili olacaktır.

Over kanserinde evreleme FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Over kanserinin histolojik, moleküler karakteristiği konusunda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen yeni bilgiler ışığında 1988 yılına ait olan evreleme sistemi 2013 yılında revize edilmiş ve yeni evreleme sisteminin 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren geçerli olacağı duyurulmuştur. Yeni evreleme sisteminin klinisyenlere tedaviyi daha fazla bireyselleştirme fırsatı vereceği ön görülmüştür (89).

Tablo 2.2. FIGO Over Kanseri Evrelemesi

Evre 1: Tümör overe sınırlı	
1A	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
1B	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
1C	Tümör tek veya her iki overde sınırlı, fakat
	1C1 Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
	1C2 Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör
	1C3 Asit veya yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre 2: Pelvik yayılım (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser	
2A	Uterus ve/veya tubalara yayılım
2B	Diğer pelvik dokuların tutulumu
Evre 3: Pelvis dışı yayılım; peritoneal implant, retroperitondaki lenf nodlarının tutulumu	
3A	Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
	3A1 Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
	3A1(i) Metastaz ≤ 10 mm
	3A1(ii) Metastaz > 10 mm
3A2	Mikroskobik pelvis dışı yayılım, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3B	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
3C	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm, \pm retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre 4: Peritoneal metastaz dışı uzak yayılım	
4A	Pozitif plevral efüzyon
4B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

2.10 Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Epitelyal over kanseri tedavisinin temelini primer sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapi oluşturmaktadır. Sitoredüksiyonun over kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 1934 yılında Meigs tarafından ortaya konulmuş ve ardından sitoredüksiyonun yaşam süresi üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (90, 91).

Optimal sitoredüksiyon ile amaçlanan temelde kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Tümör yükü azaltılarak tümörün yol açtığı asit ve rahatsızlığı gidermek; zayıf perfüze olan anoksik alanlardaki tümörü ortadan kaldırarak kemoterapi duyarlılığını arttırmak; sitoredüksiyon sonrası geride kalan az tümör dokusunda daha az genetik mutasyon olması ve kemoterapi direnci gelişme riskinin azalması; tümör yükünün azalmasıyla daha az dozda kemoterapiye ihtiyaç duyulacak olması sitoredüksiyonla elde edilen faydalar olarak sıralanmaktadır (92).

Optimal sitoredüksiyonda amaç yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için görülür tüm tümör ve metastatik odakları çıkarmaktır. Bunu sağlamak için standart evreleme cerrahisinde yer alan sitoloji alınması, ekstrasfalyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonuna ek olarak metastaz içeren tüm odaklar çıkarılmalıdır. Metastaz izlenmesi halinde total omentektomi, splenektomi, barsak rezeksiyonu, diyafragma stripping ve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) da optimal primer sitoredüksiyon kapsamına girmektedir.

Optimal sitoredüksiyonun yapılabilirliği, işlemin yapıldığı merkezin ve cerrahın tecrübesiyle doğrudan ilişkilidir. Aynı merkezde zaman ve tecrübe ile optimal sitoredüksiyon başarı oranları değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ileri evre over kanserinde optimal sitoredüksiyona ulaşılma oranı %43 ile 90 oranında değişmektedir (8, 93, 94).

Over kanseri tanısını yeni almış olan hastalarda esas amaç; tedavi ile sağkalımı uzatmak, hatta çok küçük bir hasta grubunda başarılabilirse de kür sağlanmasıdır. Bu amaca yönelik olarak temel tedavi cerrahi evreleme ve platin bazlı kemoterapidir. Erken evre olan hastalarda bu kolayca

sağlanabilse de bazı ileri evre hastalarda ve performansı kötü olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi alternatif tedavi şekli olarak görülmektedir.

2.10.1 Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Yalnızca overde kitle saptanan hastada tedavi kitlenin cerrahi olarak çıkarılması ve uygun evreleme cerrahisinin yapılmasıdır. Bunun için total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingo-ooforektomi (BSO), bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik omentektomi, intraperitoneal yıkama sitolojisi ve peritoneal biyopsiler alınması gerekmektedir. Cerrahi insizyon, görüntüleme ve fizik muayenede farkedilmemiş metastazlar olabileceğinden üst karın eksplorasyonunu da sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Eksplorasyon sonrası sitoloji için asit örnekleme yapılmalı, asit yoksa 50-100 cc serum fizyolojik ile karın yıkantı sıvısı alınmalıdır. Tüm karın içi organlar metastaz açısından değerlendirilmeli, kuşkulu yerlerden biyopsiler alınmalıdır.

Ailesinin tamamlamamış genç hastalarda fertilitate koruyucu cerrahi seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Kitle yalnızca bir overde izleniyorsa unilateral salpingo-ooforektomi ile evreleme cerrahisi tamamlanabilir. Hastaların bir kısmı cerrahi sonucunda ileri evrede saptansa da, evre 1 hastalarda uzun süreli sağ kalım çok iyidir. Bir kısım hastanın adjuvan kemoterapi alması gerekse de tedavi sonrası terme ulaşan gebelikler gösterilmiştir (95). Bu hastalarda aile tamamlandıktan sonra histerektomi ve salpingo-ooforektomi yapılması önerilmektedir.

Cerrahi sonrası tedavi planlaması hastalığın evresine göre yapılmaktadır. Young ve arkadaşlarının yaptığı iki randomize prospektif çalışmaya göre düşük riskli olarak tanımlanan cerrahi evre 1A/1B, grade 1/2 over kanserinde ek tedaviye gerek yoktur (96). Yine de tümörün tek overde sınırlı görüldüğü vakaların bir kısmı cerrahi evreleme sonucunda daha ileri evre olarak tanı almaktadır.

Evre 1A/1B grade 3 olan hastalar ile tüm evre 1C ve evre 2 hastalar cerrahi sonrasında platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Bu

hastalara 3 ya da 6 kür karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi verilmektedir. Yapılan bir çalışmada erken evre hastalarda 3 ve 6 aylık kemoterapi ile rekürrens oranları benzer bulunmuş ancak 3 kür kemoterapi alanlarda daha az toksisite izlenmiştir (97). Çalışmanın alt grup analizlerinde ise seröz tümörlerde 6 kür kemoterapinin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir. Yine de bu hastaların %20 sinden fazlasında 5 yıl içinde rekürrens saptanmaktadır (98).

Tedavi sonrası hastalar ilk iki yıl 2-4 ay arayla sonra 3 yıl 6 ay arayla ve sonrasında yıllık olarak takip edilmelidir. Her kontrolde fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Başlangıçta CA 125 seviyesi yüksekse takipte CA 125 düzeyiyle de takip yapılabilir. Rekürrens şüphesinde ise görüntüleme yöntemleriyle hastalık konfirme edilmelidir.

2.10.2 İleri Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Over kanserli hastaların büyük bir kısmı tanı anında evre 3 ve 4 seviyesinde ileri evre hastalığa sahiptir. Bu hastalarda da ideal olan primer sitoredüktif cerrahi sonrası 6 kür platin bazlı kemoterapi verilmesidir. Ancak ne yazık ki tüm hastalar bu tedavi şekli için uygun adaylar değildir. Bazı hastalar, gerek kişinin klinik durumu, gerekse tümörün çıkarılabilir olmaması nedeniyle sitoredüktif cerrahi için uygun olmayabilir. Bu durumda ikinci bir seçenek olarak bu hastalara cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi verilebilir.

Primer sitoredüktif cerrahi uzun yıllardır optimal ve suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflanmaktadır. Cerrahi sonrası rezidü tümör boyutu <1 cm kalması optimal, >1 cm boyutta kalması ise suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Bu değerlendirme tamamen subjektif olduğundan sıklıkla tam doğru olmamaktadır (99). Yapılan çalışmalarda sağ kalım oranlarının 0,1-1 cm tümörü kalanlarda 1 cm üstü tümörü olanlardan küçük bir miktar daha iyi olduğu, ancak rezidü tümör kalmayanlarda çok daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgular ve bunu destekleyen diğer çalışmalar optimal sitoredüksiyonun geride tümör kalmaması olarak tanımlanması gerektiği söyleyen bir birliğin oluşmasına neden olmuştur (88).

Primer sitoredüksiyon sonrasında hastalara platin bazlı kemoterapi verilmektedir. Optimal cerrahi yapılan hastalarda intravenöz (IV) ya da kombine olarak intraperitoneal (IP) kemoterapi seçeneği mevcuttur. Suboptimal cerrahi yapılan hastalarda ise IP kemoterapi bir seçenek değildir. Büyük tümöral kitleye IP kemoterapinin penetransı sınırlı olacağından bu seçenek sadece optimal cerrahi yapılan hastalarda kullanılabilir.

Over kanserinde kemoterapi platin ve taxane ile verilmektedir . yapılan çalışmalarda platin/taxane kombinasyonun platin monoterapisine ve platin/taxane olmayan kombinasyonlara göre sağ kalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir (100).

Primer sitoredüksiyona uygun olmayan hastalarda ise neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyon bir tedavi seçeneğidir. Neoadjuvan kemoterapi kesin cerrahi öncesinde hastaya kemoterapi verilmesini ifade etmektedir. Burada amaç cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve optimal sitoredüksiyona ulaşma ihtimalini arttırmaktır. Çalışmalar neoadjuvan kemoterapinin cerrahi başarısını arttırdığını gösterse de sağ kalımın primer cerrahi ve sonrasında adjuvan kemoterapi alan hastalarla benzer olduğunu göstermektedir (8, 9).

Hangi hastaların neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Mevcut medikal durumundan dolayı performansı düşük olan hastalar ve tetkiklerinde tümörün çıkarılamayacak düzeyde yaygın olması şu anda neoadjuvan kemoterapi endikasyonlarını oluşturmaktadır. Ancak hangi hastaların neoadjuvan kemoterapiden fayda göreceğinin kesin olarak belirleyen kriterler ortaya konulmamıştır. Bu konuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir (10, 101).

Hastanemizde hangi hastanın neoadjuvan kemoterapi alması gerektiğine karar verilirken Leuven Kriterleri dikkate alınmaktadır. Bu kriterlere hastalığın abdominal ve abdomen dışı yayılımı ile hastanın genel sağlık durmunu değerlendirmektedir. Abdominal yayılımda; mezenterik arter tutulumu, ince barsak mezenterinin difüz tutulumu, rezeksiyon yapıldığında kısa barsak sendromuna sebep olacak kadar yaygın ince barsak tutulumu,

intrahepatik metastaz varlığı, pankreas tutulumu , duodenum tutulumu ve çölyak trunk, hepatoduodenal ligament ya da porta hepatis arkasındaki damarların tutulumu hastanın NACT alma kriterleri olarak belirlenmiştir. Abdomen dışı hastalıkta ise çıkarılabilir inguinal lenf nodu metastazı, parakardiyal ya da rektokrural çıkarılabilir solid nodüller ve plevral tümör olmadan plevral sıvı sitoloji pozitifliği dışındaki yayılımlar NACT verme kriteri olarak belirlenmiştir. Bunlar dışında hastanın performansının maksimal sitoredüksiyona izin vermeyecek derecede düşük olması ve hastanın kan transfüzyonu ya da kalıcı ostomi gibi tedavileri kabul etmemesi durumunda da NACT tedavi olarak tercih edilmektedir (102).

Neoadjuvan kemoterapinin hastalara sağladığı fayda konusunda yapılan bir çalışmada, primer cerrahi yapılan hastalara göre neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda daha az ostomi açıldığı (%8- %19), daha az ince barsak rezeksiyonu yapıldığı (%4 - %6), daha az kalın barsak rezeksiyonu yapıldığı (%11 - %21); postoperatif komplikasyonlarının daha az görüldüğü (enfeksiyon %11 - %18, gastrointestinal komplikasyon %29 - %35, akciğer problemleri %4 - %11) saptanmıştır (103).

EORTC 55971 (The European Organization For The Research And Treatment Of Cancer) çalışmasında evre 3C/4 epitelyal over kanseri olan 670 hasta randomize olarak sınıflanarak bir gruba primer sitoredüktif cerrahi ardından 6 kür paklitaksel/karboplatin kemoterapisi verilmiş, diğer gruba 3 kür paklitaksel/karboplatin kemoterapisi verilerek interval sitoredüksiyon sonrası adjuvan kemoterapi tamamlanmıştır. İki grubun karşılaştırılmasında; neoadjuvan kemoterapi alan grupta daha az komplikasyon izlenmiştir. (enfeksiyon %2 - %8, grade 3/4 kanama %4 - %7, tromboembolik olay %0 - %2,6, post operatif ölüm % 0,7 - %2,5) Optimal sitoredüksiyona NACT alan grupta %81'e %42 gibi daha yüksek oranda ulaşılmış, ancak progresyonsuz sağ kalımda ve toplam sağ kalımda anlamlı fark bulunamamıştır (8).

NACT sonrasında tedaviye cevap veren ve değerlendirme sonucunda sitoredüksiyon için uygun olan hastalara tekrar cerrahi uygulanır. Cerrahinin zamanlaması ve ideal neoadjuvan kür sayısı hakkında kesin bir bilgi olmasa

da birçok cerrah EORTC çalışmasında olduğu gibi 3 kür kemoterapi sonrası hastanın tedaviye yanıtını değerlendirerek cerrahi yapmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi altında progresif hastalığı olan hastalar ise sitoredüksiyon için uygun adaylar değildir. Bu hastaların tedavisine farklı kemoterapi rejimleriyle devam edilse de tedaviye yanıt yüz güldürücü değildir.

NACT'den sonra yapılan cerrahi sonrası tedavinin nasıl devam etmesi gerektiği konusu da net değildir. Ancak EORTC çalışmasında da olduğu gibi genel yaklaşım 3 kür daha karboplatin ve paklitaksel ile kemoterapiye devam edilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Bu çalışma 2009 ve 2017 yılları arasında epitelyal over kanseri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde tedavi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak taranarak yapılmıştır. Çalışmaya primer epitelyal over kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi verilen ve sonrasında cerrahi sitoredüksiyon yapılan, kesin patolojik tanısı epitelyal over kanseri olan hastalar dahil edilmiştir. Primer tanısı epitelyal over kanseri olmayan, NACT sonrası sitoredüksiyonda inkomplet cerrahi yapılan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Belirtilen tarihler arasında yukarıdaki şartlara uyan toplam 36 adet epitelyal over kanserli hastanın kayıtları operasyon, patoloji ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bilimsel ve etik açılarından onayı alınarak çalışma planlanmıştır. (Ek 1).

3.2. Kliniko-Patolojik Veriler

Hastaların kliniko-patolojik verileri Hacettepe Üniversitesi bilgisayarlı veri tabanından elde edilerek retrospektif çalışma formatında gerçekleştirildi. Tüm işlemler jinekolog onkologlar tarafından yapılmıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların tamamı biyopsi sonucu, sitolojik inceleme ya da histerektomi ve/veya bilateral salpingo-ooforektomi sonrası maksimal sitoredüksiyon yapılamayacağı için NACT alan ve sonrasında total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi olacak şekilde cerrahisi tamamlanan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubundaki hastaların tamamına total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, sitoloji alınması, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmıştır. Pelvik lenfadenektomi eksternal ve kommon iliak damarlar üzerindeki ve obturator fossadaki lenfatik dokuların çıkarılmasını kapsamaktadır. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu aort bifurkasyonundan başlayarak lateralde parakaval ve paraaortik lenfatik

dokuların ve superiorda ise sol renal damarlara kadar olan tüm lenfatik dokuların çıkarılmasını kapsamaktadır. Omentektomi hastalar seçilerek infrakolik ya da total olarak yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences 23 for Windows IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Çalışma popülasyonu NACT alan 36 hasta ve primer sitoredüksiyon yapılan toplam 40 hastadan oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 37-79 yıl aralığında olup ortalama yaş $56,25 \pm 9,578$ olarak bulundu. Premenopozal hasta sayısı toplamda 18 NACT alan grupta 9, primer sitoredüksiyon yapılan grupta 9 olarak saptandı. Postmenopozal hasta sayısı toplamda 58 hastaydı. NACT alan grupta 27, NACT almayan grupta 31 hasta postmenopozaldı. NACT alan grupta ilk yapılan işlem 24 hastada biyopsi, 12 hastada diğer işlemler (sitoloji alınması, omentektomi, TAH+BSO) şeklindeydi. NACT alan grupta kür sayısı 3-13 arasında değişmekteydi. Ortalama NACT kür sayısı $3,97 \pm 2,063$ olarak bulundu. NACT alan hastaların tamamında paklitaksel ve karboplatin sistemik kemoterapisi verilmişti.

4.2 Patolojik Bulgular

NACT alan gruptaki 36 hastanın 27 tanesinden işlem öncesi CA 125 düzeyi bakılmıştı. Bu grupta CA 125 düzeyi NACT öncesi minimum 152 U/ml maksimum 19716 U/ml ortanca değer 1387 U/ml olarak saptandı. NACT almayan primer sitoredüksiyon yapılan gruptaki 40 hastadan 36 tanesinde preop CA 125 değeri bakılmıştı. Bu grupta preoperatif CA 125 düzeyi minimum 7 U/ml maximum 4575 U/ml olarak saptandı. Ortanca değer 301,5 U/ml olarak bulundu. NACT sonrası 36 hastanın 34'ünden CA 125 düzeyi bakılmıştı. Bakılan CA 125 değeri minimum 4 U/ml maksimum 2464 U/ml ve ortanca 33,5 U/ml olarak bulundu.

NACT alan ve primer sitoredüksiyon yapılan hastaların tanı anında bakılan CA 125 değerlerinin karşılaştırmasında, NACT grubunun sıralamalar ortalaması ile primer sitoredüksiyon grubunun sıralamalar ortalaması arasında non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda anlamlı fark saptandı. ($p < 0,001$) NACT alan grupta tanı anındaki CA 125 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

NACT alan hasta grubunun kemoterapi sonrası ve cerrahi öncesi bakılan CA 125 düzeyi ile primer sitoredüksiyon yapılan hastaların tanı

anında bakılan CA 125 değerlerinin karşılaştırmasında, NACT grubunun sıralamalar ortalaması ile primer sitoredüksiyon grubunun sıralamalar ortalaması arasında non-parametrik Mann Whitney-U testi sonucunda anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$) NACT alan grupta kemoterapi sonrası bakılan CA 125 değeri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü.

NACT alan hasta grubunun kendi içinde tanı anında ve kemoterapi tamamlanıp cerrahi yapılmadan önce bakılan CA 125 değerleri de karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada Non-Parametrik Wilcoxon İşaretlenmiş Mertebeler Testi sonucunda kemoterapi sonrası CA 125 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. ($p<0,001$)

NACT alan hasta grubuyla primer sitoredüksiyon yapılan hasta grubunun kesin patoloji sonuçlarına göre yapılan histolojik değerlendirmede histolojik tanımlar seröz epitelyal kanserler ve diğerleri olarak sınıflandırıldığında NACT alan grupta hastaların 32 tanesinin (%88,9) seröz histolojide, 4 tanesinin (%11,1) diğer grubunda yer aldığı saptandı. Primer sitoredüksiyon grubunda ise 25 hasta (%62,5) seröz histolojide, 15 hasta (%37,5) diğer grubunda yer aldı. Oransal olarak NACT grubunda seröz histoloji daha çok saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p:0,008$) (tablo: 4.1)

Tablo 4.1. NACT alan ve primer sitoredüksiyon yapılan hastaların kesin patolojik sonuçlarına göre tümör histolojisinin karşılaştırılması

	NACT Alan	NACT Almayan	Pearson Ki-Kare Testi p Değeri
Seröz histoloji	32 (%86,9)	25 (%62,5)	0.008
Diğer histolojik gruplar	4 (%11,1)	15 (%37,5)	

NACT alan grup ve primer sitoredüksiyon yapılan grup arasında tümör yayılımı açısından bakıldığında elde edilen sonuçlar overde, omentumda, peritonda ve retroperitoneal lenf nodlarında tümöral kitle olmasına göre değerlendirildi. (tablo:4.2)

Yapılan değerlendirmede NACT alan 36 hastanın 20 tanesinde (%55,6) overde tutulum mevcuttu, diğer 16 hastada ise (%44,4) overde tutulum saptanmadı. Primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise 40 hastanın 37 tanesinde (%92,5) overlerde tutulum mevcutken, yalnızca 3 hastada (%7,5) overlerde tümör saptanmadı. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde NACT alan grupta over tutulumu daha az saptandı. ($p<0,001$)

İki grup peritoneal tutulum açısından değerlendirildiğinde, NACT grubunda 28 hastada (%77,8) peritoneal tutulum mevcutken, 8 hastada (%22,2) peritoneal tutulum saptanmamıştı. Primer sitoredüksiyon grubunda ise 23 hastada (%57,5) peritoneal tutulum varken 17 hastada (%42,5) peritoneal tutulum yoktu. Sayısal olarak NACT alan grupta peritoneal tutulum daha fazla olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p:0,06$)

Omentum tutulumu açısından yapılan değerlendirme de, peritoneal tutulum ile benzer sonuçlardaydı. NACT alan grupta 23 hastada (%63,9) omental tutulum varken, 13 hastada (%36,1) omental tutulum saptanmamıştı. Primer sitoredüksiyon grubunda ise 17 hastada (%42,5) omental tutulum varken, 23 hastada (%57,5) omental tutulum yoktu. Sayısal olarak NACT alan grupta omental tutulum daha fazla olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p:0,062$)

Retroperitoneal lenf nodu tutulumunda ise pelvik ve paraaortik lenf nodları ayrı ayrı değerlendirildi.

Pelvik lenf nodlarının değerlendirilmesinde NACT alan grupta 9 hastada (%25) pozitif lenf nodu saptanırken, 27 hastada (%75) lenf nodları negatif olarak bulundu. Primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise, 11 hastada (%27,5) pozitif lenf nodu saptanırken, 29 hastada (%72,5) lenf nodları negatif

olarak bulundu. İki hasta grubunda pelvik lenf nodu metastazı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p:0,805)

Paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesinde NACT alan grupta 12 hastada (%33,3) pozitif lenf nodu saptanırken, 24 hastada (%66,7) lenf nodları negatif olarak bulundu. Primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise 12 hastada (%30) pozitif lenf nodu saptanırken 28 hastada (%70) lenf nodları negatif olarak bulundu. İki hasta grubunda paraaortik lenf nodu metastazı açısından da istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p:0,755)

Tablo4.2. Gruplar arasında tümör yayılımının farkları

		NACT alan	NACT almayan	Pearson Ki-Kare p Değeri
Overde kitle	Var	20(%55,6)	37(%92,5)	<0,001
	Yok	16(%44,4)	3(%7,5)	
Omentumda kitle	Var	23(%63,9)	17(%42,5)	0,062
	Yok	13(%36,1)	23(%57,5)	
Peritonda kitle	Var	28(%77,8)	23(%57,5)	0,06
	Yok	8(%22,2)	17(%42,5)	
Pelvik lenf nodu tutulumu	Var	9(%25)	11(%27,5)	0,805
	Yok	27(%75)	29(%72,5)	
Paraaortik lenf nodu tutulumu	Var	12(%33,3)	12(%30)	0,755
	Yok	24(%66,7)	28(%70)	

5. TARTIŞMA

Over kanseri kadınlarda kanseri bağılı ölümlerde dördüncü sırada ve önemli bir neden olarak dikkati çekmektedir (1). Yıllar içerisinde cerrahi teknikler ve kemoterapideki gelişmelere rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları beklenildiği ölçüde artmamıştır. Amerika verilerinde 1975-1977 yıllarında over kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım %36 iken bu oran 2004-2010 yıllarında yalnızca %45'e yükselmiştir (1). Over kanserinde uygulanabilir bir tarama programı geliştirme çabalarının sonuçsuz kalması ve hastaların çoğunlukla ileri evrelerde tanı alması, sağ kalım oranlarının yeterince arttırılamamasının temel nedeni gibi görülmektedir.

Over kanserinde primer tedavi sitoredüktif cerrahiye takiben platin bazlı kemoterapi verilmesidir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi hastaların çoğunlukla ileri evrelerde tanı alması ve over kanserinin ileri yaşlı hastalarda daha sık görülmesi primer sitoredüksiyonu bazı hastalarda mümkün kılmamaktadır. Tanı anında bazı hastalar cerrahi yapılabilecek boyutların çok ötesinde tümör yüküne sahip olmakta, bazı hastalar ise yaşa bağılı morbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olamamaktadırlar. Bu nedenlerle primer sitoredüksiyon ve kemoterapi tedavisine alternatif olarak neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında sitoredüksiyon kavramı ortaya atılmıştır.

Tüm neoplastik süreçlerde olduğu gibi kemoterapi over kanserinde de esas tedavi edici basamaktır. Kemoterapinin etkin olması verilen kemoterapötik ajanın hedef dokuda, over kanseri için tüm tümöral implantlarda, ulaştığı doz ve etki süresine bağlıdır. Kemoterapötik ajanların efektif dozu ile toksik dozu birbirine çok yakındır. Yani terapötik penceresi çok dardır. Hastaya zarar verecek seviyelere çıkmadan hedef dokuda etkin doza ulaşmak için over kanserinde primer sitoredüktif cerrahi yapılmaktadır. Büyük tümöral kitlelerde perfüzyonun az olması, daha fazla kemoterapi dirençli hücre bulunma ihtimali, çok miktardaki tümöre etki etmek için yüksek doz kemoterapi verilmesi gerekliliği, sitoredüksiyonla ortadan kaldırılarak kemoterapi etkinliğinin arttırılması amaçlanmaktadır (92).

Neoadjuvan kemoterapi, maksimal sitoredüksiyon yapılamayacak hastaları sitoredüksiyona uygun hale getirme ya da morbiditeyi çok arttıracak düzeyde tümör yayılımı olan hastalarda bu riskleri azaltmak amacıyla cerrahi tedaviden önce verilen kemoterapiyi ifade etmektedir. Kemoterapinin etkinliği arttıran etkenler yukarıda belirtilmiştir. Over kanserli bir hastaya cerrahi öncesi kemoterapi vermek, büyük tümör yükü, tümöral kitlelerde perfüzyon bozukluğu ve daha birçok nedenle doğru etkiyi elde edemeyeceğimiz bir mücadeleye girmek gibi görünmektedir. Gerçekten de bugün uluslar arası arenada hangi hastalara neoadjuvan kemoterapi verilmesi gerektiğiyle ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tartışılmaya devam eden bu konuda çeşitli çalışmalar devam etmektedir (10, 101).

Bu çalışmada temel hipotezimiz neoadjuvan kemoterapi verdiğimiz hastalarda retroperitoneal lenf nodlarına yeterince etki edemediğimiz düşüncesiydi. Bu amaçla neoadjuvan kemoterapi alan ve sonrasında interval sitoredüksiyon yapılan hastalarla primer sitoredüksiyon yapılan hastaların karşılaştırılması yapıldı. Literatürde NACT verilen hastaların morbidite ve sağkalım açısından primer sitoredüksiyon yapılan hastalarla karşılaştırmasını yapan çok sayıda çalışma mevcuttur (8, 104, 105). Ancak verdiğimiz NACT ile hangi bölgelerdeki tümörlere etki ettiğimizi gösteren çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle çalışmamızda intraperitoneal ve retroperitoneal bölgelerde tümör saptanan alanların NACT verilen ve primer sitoredüksiyon yapılan hastalarımızdaki farklarını karşılaştırdık.

Çalışmamızda NACT alan ve primer sitoredüksiyon yapılan gruplar arasında yaş ve menopozal durum açısından farklılık yoktu. Yukarıda da bahsedildiği gibi NACT verilmesi ya da primer sitoredüksiyon yapılması hasta performansı ve tümör yaygınlığı göz önüne alınarak yapıldı.

İki grup arasında tanı anındaki CA 125 değerlerine bakıldığında NACT alan grupta ortanca değer 1387 U/ml minimum değer 152 U/ml maksimum değer 19716 U/ml olarak bulundu. Bu değerler primer sitoredüksiyon grubunun minimum 7 U/ml, maksimum 4575 U/ml ve ortanca 301,5 U/ml olan değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti. ($p < 0,001$) Bu bulgu hastaların

NACT alması kararı verilirken hasta morbiditesinden çok, tümör yaygınlığının ve sitoredüksiyon yapılamaması riskinin etken olduğu şeklinde yorumlandı.

NACT alan grubun kemoterapi öncesi ve sonrası CA 125 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Ortalama 3,97 kür kemoterapi alan NACT grubunda CA 125 düzeyleri anlamlı olarak düşmüştü. CA 125 çöломik ve mülleryan epitelden salgılanan büyük bir transmembran glikoproteindir. (106, 107) İlk defa 1983 yılında epitelyal over kanserlerinde bir biyomarker olarak tanımlanan CA 125 hastalığa tanı koymaktan ziyade hastalığın takibinde kullanılmaktadır (108). CA 125 düzeyinde gerileme tedaviye yanıtı, takipte pozitifleşmesi ise kanser nüksünü işaret etmektedir. Çalışmamızda CA 125 düzeylerindeki kemoterapi sonrası gerileme, tümör yükünün verilen kemoterapi ile azaltıldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Literatürde NACT ile primer sitoredüksiyonun karşılaştırıldığı bir çok çalışmada NACT alan grupta kanama, enfeksiyon, ostomi açılması gibi birçok morbiditenin daha az görüldüğü saptanmıştır. NACT alan hastalarda optimal sitoredüksiyona ulaşma oranı da daha yüksek bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda saptadığımız CA 125 değerindeki azalmanın, toplam tümör yükündeki azalmayı gösterdiği düşünülmüştür. Tümör yükündeki azalmanın da bu çalışmalarda elde edilen sonuçların nedeni olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda NACT verilen gruptaki ile primer sitoredüksiyon yapılan gruptaki hastalar kesin patolojik sonuçlardaki histolojik tiplere göre karşılaştırıldığında, iki grupta da beklenildiği gibi seröz histoloji çoğunlukta idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte NACT alan grupta seröz histoloji %88,9, primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise %62,5 olarak bulundu. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün daha geniş olması durumunda bu fark daha anlamlı düzeylere ulaşabilir. Bu bulgu, yüksek dereceli seröz karsinomların daha agresif seyirli olması ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkması, bu histolojideki hastaların daha fazla NACT alan grupta yer almasına neden oluyor olabilir şeklinde yorumlanmıştır.

Tümör yayılımı üzerine NACT etkisini araştırdığımız bu çalışmada epitelyal over kanserinin doğal seyri sırasındaki yayılımı göz önünde bulundurularak intraperitoneal ve retroperitoneal tümör yayılımı değerlendirildi. İki grup arasında sadece over tutulumu açısından anlamlı derecede bir fark saptanabildi.

Çalışmaya başlarken kurduğumuz hipotez çerçevesinde temel amacımız olan retroperitoneal lenf nodu tutulumuna NACT'nin etkisinin sınırlı olacağı varsayımını, çalışmamızın bulguları destekler nitelikteydi. Pelvik lenf nodu tutulumu NACT alan grupta %25, primer sitoredüksiyon grubunda %27,5 olarak saptandı. Para-aortik lenf nodu tutulumu da NACT grubunda %33, primer sitoredüksiyon grubunda %30 olarak saptandı. Ne pelvik lenf nodu tutulumunda ne de para-aortik lenf nodu tutulumunda NACT'nin olumlu etkisi saptanamadı. İki grup arasında lenf nodu tutulumu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu.

Intraperitoneal yayılımda da retroperitoneal tümör yayılımında elde ettiğimiz sonuçlara benzer sonuçlar saptandı. NACT alan grupta omental tutulum %63, peritoneal tutulum %77,8 olarak bulundu. Primer sitoredüksiyon yapılan grupta ise omental tutulum %47, peritoneal tutulum %57 oranında saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Omental ve peritoneal tutulumun NACT alan grupta daha yüksek oranda saptanmasının nedeni verilen kemoterapötik ajanların etkili olması gereken alanda etken doza ulaşamaması olabilir. NACT grubunda olan hastaların CA 125 düzeylerinin yüksek olması tümöral yüklerinin primer sitoredüksiyon grubundan daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu büyük tümöral yük kemoterapinin tüm tümöral alana ulaşmasını engelleyebilir. Ayrıca büyük kitlelerin içerisinde daha fazla kemoterapi dirençli malign hücre olma ihtimalini de düşündürmektedir. Terapötik aralığı çok dar olan kemoterapötik ajanların dozları kiloya ya da yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. NACT alan hastalardaki asit miktarı ve tümöral yük bu hesaplamaların doğru yapılmasını engelleyerek doğru dozda ilaç verilmesinin önüne geçiyor olabilir. Bu sebeplerin hepsi ya da bir kısmı verilen kemoterapinin etken dozlarda olmasının engelleyerek bu gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da intraperitoneal yayılımın NACT alan grupta daha fazla olmasına neden oluyor olabilir.

İntravenöz (IV) olarak verilen kemoterapinin, kanlanması omentum ve peritona göre daha iyi olan overlerde yüksek konsantrasyona ulaşıyor olması, over tutulumunun NACT alan grupta daha az olmasını açıklayabilir. Ancak, NACT verilen grupta kemoterapi öncesi tüm hastalarının overlerinden biyopsi alınmamış olması, bunların kemoterapi öncesi over tutulumu olup olmadığı net olarak kayıt altına alınmamış olması, bu yorumu güçleştirmektedir.

Yüksek dereceli seröz karsinomların tuba epitelinden geliştiğini ve overde belirgin kitle olmadan intraperitoneal yayılım olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (6, 47, 48). NACT alan grupta daha az over tutulumu olması hasta grubunun overinde tutulum olmadan peritoneal yayılımı olan yüksek dereceli seröz karsinom hastlarından oluşması nedeniyle de olabilir. Over tutulumunun NACT alan grupta daha az olmasının nedenini net olarak açıklayabilmek için, bundan sonra yapılacak çalışmalarda tanı anında overdeki kitle boyutunun saptanarak NACT sonrası durumla karşılaştırılması uygun bir yaklaşım olabilir.

6. SONUÇ

Epitelyal over kanserleri jinekolojik kanserler içerisinde en agresif seyreden ve jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin ilk sırasında yer alan malignitelerdir. Hastalığın sinsi ilerleyişi ve bu nedenle ileri evrelerde tanı konulması hem hastalar hem de bu hastaları tedavi ederek onlara umut olmaya çalışan doktorlar açısından en kötü durumdur. Erken evrelerde yapılan tedavi hastaların sağ kalım sürelerini önemli oranda artırırken, ileri evrelerde yapılan tedavinin sonuçları hala yeterli düzeyde değildir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda da görüldüğü gibi kemoterapi ileri evredeki bir hastaya özellikle de sitoredüksiyon öncesinde yeterince fayda sağlamamaktadır. Retroperitoneal lenf nodlarına, omentuma ve peritona yeterince etki edemeyen kemoterapi epitelyal over kanserlerinde er ya da geç rekürrens görülmesi ve bir çok epitelyal over kanserli hastanın rekürrens nedeniyle kaybedilmesinin nedeni olabilir. Optimal bir sitoredüktif cerrahinin sağ kalım üzerine en önemli katkı sağlayan yaklaşım olması yapılan cerrahiyle erken rekürrens yapacak kemoterapi dirençli malign hücrelerin vücuttan uzaklaştırılması, geride kalan mikroskobik düzeydeki dirençli hücrelerin yeniden çoğalabilmesi için daha fazla zamana ihtiyacı olmasından kaynaklanabilir.

NACT ile elde ettiğimiz sonuçlar ve geride kalan tümöral hücreler üzerinde daha detaylı yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar hem kemoterapinin etkinliğini belirleyen faktörlerin hem de rekürrense neden olan faktörlerin ortaya çıkarılmasında yol gösterici olabilir. Elde edeceğimiz sonuçlarla daha etkin tedavilerin tanımlanması, over kanserli kadınlara umut olacaktır.

7. KISITLILIKLAR

Araştırmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması ve heterojen popülasyondan oluşmasıdır. Tek merkezli bir çalışma olması dolayısıyla hasta sayısının az olması diğer bir kısıtlılıktır. Diğer kısıtlılıklar ise hasta popülasyonu açısından hastaların hastane kayıt sisteminde taranan dosyalarda eksik kayıt tutanakları olması ve telefonla ulaşılamayan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

8.KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2014 Türkiye Kanser Verileri. 2014.
4. Lacey JV, Sherman M. E. . Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female reproductive Tract, '2nd Ed., : Churchill Livingstone Elsevier; Oxford 2009. 601 p.
5. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119 Suppl 2:S118-29.
6. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161-9.
7. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(1):58-64.
8. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
9. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD005343.
10. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3191-201.
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
12. Howell EA, Egorova N, Hayes MP, Wisnivesky J, Franco R, Bickell N. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1025-32.
13. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(3-4):301-21.
14. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res.* 1977;37(8 Pt 1):2578-82.
15. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol.* 2010;171(1):45-53.
16. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-42.
17. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):67-81.

18. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2003;104(2):228-32.
19. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000;11(2):111-7.
20. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;84(5):714-21.
21. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):207-11.
22. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):217-24.
23. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):785-94.
24. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1194-203.
25. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):385-94.
26. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460(3):237-49.
27. Erzen M, Rakar S, Klančnik B, Syrjanen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):100-8.
28. Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(8):709-15.
29. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1 Pt 2):S8-10; discussion S1-3.
30. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2901-7.
31. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):347-53.
32. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
33. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 1997;60(3):496-504.
34. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):400-8.

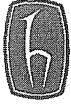
35. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75(2):141-9.
36. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1955-60.
37. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
38. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):597-607.
39. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res*. 2007;5(1):35-44.
40. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102(1):192-8 e3.
41. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4 Suppl 1:S17-30.
42. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
43. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(5):296-306.
44. Dietl J, Marzusch K. Ovarian surface epithelium and human ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;35(3):129-35.
45. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res*. 2005;11(17):6116-26.
46. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451-6.
47. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih Ie M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407-16.
48. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol*. 2003;90(2):491.
49. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma--evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol*. 2012;226(3):421-6.
50. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):241-6.

51. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature*. 2013;495(7440):241-5.
52. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Jr., Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):719-25.
53. Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(6):844-53.
54. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1532-43.
55. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol*. 2011;225(2):189-94.
56. Hull ML, Escareno CR, Godsland JM, Doig JR, Johnson CM, Phillips SC, et al. Endometrial-peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment. *Am J Pathol*. 2008;173(3):700-15.
57. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2013;42(2):579-89.
58. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*. 1995;21(3):215-45.
59. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.
60. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1214-21; discussion 21-2.
61. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009;10(4):327-40.
62. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):922-9.
63. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40-6.
64. Naina HV, Harris S. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1840; author reply
65. Zheng LE, Qu JY, He F. The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):125-32.

66. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1983;16(1):95-100.
67. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 1987;60(7):1561-6.
68. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565-70.
69. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science.* 2014;344(6184):641-5.
70. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature.* 2012;482(7385):400-4.
71. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015;35 Suppl:S185-98.
72. Johnsen AK, Templeton DJ, Sy M, Harding CV. Deficiency of transporter for antigen presentation (TAP) in tumor cells allows evasion of immune surveillance and increases tumorigenesis. *J Immunol.* 1999;163(8):4224-31.
73. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015;160(1-2):48-61.
74. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG, Giulino-Roth L, Tam W, Liu Y, et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061-72.
75. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget.* 2015;6(12):9669-78.
76. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene.* 2016;35(7):816-26.
77. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-71.
78. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med.* 2011;17(9):1094-100.
79. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015;523(7559):231-5.
80. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2008;112(10):2202-10.
81. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3621-7.
82. Baak JP, Chan KK, Stolk JG, Kenemans P. Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors of the common epithelial type. *Pathol Res Pract.* 1987;182(6):755-74.

83. Kimmig R, Wimberger P, Hillemanns P, Kapsner T, Caspari C, Hepp H. Multivariate analysis of the prognostic significance of DNA-ploidy and S-phase fraction in ovarian cancer determined by flow cytometry following detection of cytokeratin-labeled tumor cells. *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):21-31.
84. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.
85. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):33-7.
86. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2 Pt 2):S33-9.
87. Klar M, Hasenburger A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer.* 2016;66:114-24.
88. Schorge JO, Clark RM, Lee SI, Penson RT. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: are you a believer or a dissenter? *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):595-605.
89. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
90. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):413-20.
91. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willems PH, Heintz AP, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1157-68.
92. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer.* 2005;92(6):1026-32.
93. Lim MC, Park SY. Standardization of cytoreductive surgery is a precondition for clinical trials of ovarian cancer including cytoreductive surgery and/or neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):510.
94. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):937-43.
95. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002;87(1):1-7.
96. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med.* 1990;322(15):1021-7.
97. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):432-9.

98. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):307-11.
99. Chi DS, Ramirez PT, Teitcher JB, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, et al. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4946-51.
100. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(22):1655-63.
101. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, Bixel K, Bookman MA, Cristea MC, et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016.
102. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):6-11.
103. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, Weiss NS, Flum DR, Goff BA. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):461-6.
104. Kehoe S, Nankivell M. Primary chemotherapy versus primary surgery for ovarian cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015;386(10009):2143.
105. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1070-6.
106. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989;4(1):1-12.
107. Dorigo O, Berek JS. Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1356-9.
108. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883-7.

EKLER**EK-1.**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 773

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 16 MAYIS 2017 SALI
Toplantı No : 2017/13
Proje No : GO 17/456 (Onay Tarihi: 16.05.2017)
Karar No : GO 17/456- 44

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kunter YÜCE' nin sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. M. Coşkun SALMAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Hasan Hüseyin UÇKAN' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/456 kayıt numaralı, "Epitelyal Over Kanserlerinde Neoadjuvan Kemoterapinin Tümör Yayılımı Üzerine Etkisi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | İZİNLİ
12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZİNLİ
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | İZİNLİ
16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Emine Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | İZİNLİ
18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |